Verhalten von subjektivem Befinden, Blutdruck und Herzschlagfrequenz unter Adyston R bei Erwerbstätigen mit hypotoner Symptomatik

von

GERHARD HABERMANN

aus Kainach

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546219_0058

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof.Dr.med.G.Schäcke)
und aus
der Kurklinik für innere Krankheiten der LVA Berlin, Schwabthal
(Ärztl. Direktor: Priv.Doz.Dr.med.et rer.nat. C.D. Bloedner)

Verhalten von subjektivem Befinden, Blutdruck und Herzschlagfrequenz unter Adyston R bei Erwerbstätigen mit hypotoner Symptomatik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gerhard Habermann
aus Kainach

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät

der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof.Dr.W.Kersten

Referent: Prof.Dr.G.Schäcke

Korreferent: Prof.Dr.L.Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 21.1.1980

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.o	Einleitung	1
2.o	Pharmakologie	2
2.1	Substanzen	2
2.2	Wirkungsmechanismus	3
3.o	Untersuchungsgut und Methodik	3
3.1	Untersuchungsgut	3
3.2	Methodik	5
3.2.1	Apparativer Aufbau	5
3.2.2	Medikation	5
3.2.3	Der Versuchsablauf	5
3.2.4	Statistische Auswertung	6
4.o	Ergebnisse	7
4.1	Subjektives Befinden vor der Untersuchung	7
4.2	Subjektives Befinden nach den durchgeführten Untersuchungen	9
4.3	Blutdruck	13
4.3.1	Blutdruck systolisch	13
4.3.2	Blutdruck diastolisch	17
4.4	Pulsfrequenzen	21
5.o	Diskussion der Ergebnisse	25
5.1	Subjektives Befinden	25
5.2	Blutdruck und Herzschlagfrequenz	27
5.2.1	Blutdruck und Herzschlagfrequenz unter Medikation von Placebo	27
5.2.2	Blutdruck und Herzschlagfrequenz unter Medikation von 5o mg Adyston®	29
5.2.3	Blutdruck und Herzschlagfrequenz unter Medikation von 1oo mg Adyston®	31
6.o	Zusammenfassung	36
7.o	Literaturverzeichnis	38
8.o	Anhang	41
8.1	Fragebogen	41
9.o	Lebenslauf	47

1.o Einleitung

Hypotone Blutdruckwerte finden sich bei 2-4 % unserer Bevölkerung (17,32). Die symptomlose Hypotonie tritt nicht als Krankheit in Erscheinung und ist deshalb auch nicht behandlungsbedürftig.
Die Hypotonie gewinnt erst dann Krankheitwert, wenn subjektive Beschwerden oder objektive Symptome auftreten.
Die häufigsten subjektiven Symptome sind allgemeine Leistungsschwäche, vorwiegend am Morgen, Schwindel, Ohnmachtsneigung, Müdigkeit, Depression, psychomotorische Unruhe, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Blässe, Frösteln, Kopfschmerzen, kalte Extremitäten und Herzsensationen, die vom Oppressionsgefühl bis zu Anginapektoris-Anfällen gehen können (3,14,17,19).
Objektive Symptome sind vor allem der niedrige Blutdruck, gelegentlich Tachycardie und orthostatische Regulationsstörungen (3,17,19,32). In der Allgemeinpraxis wird die Patientenhäufigkeit mit Beschwerden, die auf Hypotonie hinweisen, mit 1o-2o % angegeben (32); allein wegen orthostatischer Kreislaufregulationsstörungen suchen etwa 15 % der Bevölkerung den Arzt auf (17). Mit der Diagnose "Hypotonie" wird die Arbeitsunfähigkeit von 1o-15 °/oo der Männer und 15-3o °/oo der Frauen im Erwerbsleben begründet (5).

Für die bei den Allgemeinen Ortskrankenkassen versicherten Arbeitnehmer wurden 1969 über 1,3 Mill. aus-

gefallene Arbeitstage gemeldet (3), die durch hypotone Krankheitserscheinungen verursacht worden waren.

Hypotone Kreislaufregulationsstörungen können am Arbeitsplatz zu gelegentlich schwerwiegenden Unfällen führen. Das gilt besonders für absturzgefährdete Tätigkeiten. Sobald hypotone Regulationsstörungen einen Kausalfaktor für eine Gesundheitsschädigung als Unfallfolge darstellen können, ~~ist~~ aus präventiven Gründen eine Kausaltherapie indiziert.
Die Wirksamkeit der angewendeten Therapie ist unter epidemiologischen Kriterien objektiv zu quantifizieren. In der vorliegenden Studie ist im Doppelblindversuch geprüft worden, ob der Blutdruck sowie die Beschwerden durch Adyston® x) günstig beeinflußt werden können.

2.o Pharmakologie

2.1 Substanzen

Adyston® (29) enthält 25 mg Pholedrinsulfat und 25 mg Norfenefrinhydrochlorid in retardierter Form. Pholedrin ist ein sympathikotropes Kreislauf-stimulierendes Aralkylamin mit der Summenformel $(C_{1o}H_{15}NO)_2H_2SO_4$ (2o). Norfenefrin ist ein gefäßkonstringierend wirkendes Aralkylamin mit der Summenformal $C_8H_{11}NO_2HCl$ (12,2o).

---

x) Adyston® Hersteller: Krewel-Werke GmbH, 52o8 Eitorf

2.2 Wirkungsmechanismus

Die beiden synthetischen Katecholamine Pholedrin und Norfenefrin greifen in den Regelkreis der Kreislaufregulation entsprechend den Hormonen Adrenalin und Noradrenalin ein (1o,12,2o,31). Pholedrin besitzt α- und ß-Rezeptorenwirkung. Bei den α-Rezeptoren werden primär die der venösen Seite stimuliert, bei den ß-Rezeptoren betrifft die primäre Stimulation die kardiale Seite mit der Steigerung der Herzleistung. Norfenefrin greift direkt an den adrenergen Synapsen mit überwiegender α-Rezeptorenstimulation an (1o). Durch ein Retardprinzip wird zuerst Pholedrin freigesetzt und darauf in zeitlichem Abstand Norfenefrin.

3.o Untersuchungsgut und Methodik

3.1 Untersuchungsgut

Untersucht wurden 24 erwerbstätige Männer im Rahmen eines stationären Aufenthaltes in einer Kurklinik. Ihr Alter lag zwischen 2o und 63 Jahren und betrug im Durchschnitt 41,5 ± 1o,7 Jahre. Bei einer Körperlänge von 162 bis 184 cm ($\bar{x}$ = 172 ± 7 cm) wurde ein mittleres Körpergewicht von 73 ± 11 kg gemessen. Die Probanden verrichteten in ihrem Beruf zu 8 % sitzende, zu 58 % stehende Tätigkeiten; 33 % der Untersuchten arbeiteten abwechselnd sitzend und stehend.

Der Beruf stellte an 29 % der Probanden vorwiegend physische Anforderungen, 58 % der Probanden wurden in gleicher Weise körperlich wie psychomental beansprucht. 8 % der untersuchten Personen arbeiteten in Arbeitsgruppen von mehr als 1o Personen. In kleinen Arbeitsgruppen bis zu 1o Personen arbeiteten 5o % der Probanden. Allein an ihrem Arbeitsplatz waren 42 %.

Von 24 Personen waren 7 Nichtraucher
4 Probanden rauchten weniger als 1o,
7 Probanden zwischen 1o und 2o Zigaretten täglich und
6 Probanden rauchten mehr als 2o Zigaretten.

1o Probanden tranken nach ihren Angaben nicht regelmäßig alkoholische Getränke.
7 Personen tranken o,3 - 1 l Bier pro Tag.
7 Personen hatten einen höheren Alkoholkonsum.

8 von 24 Patienten nahmen regelmäßig Medikamente, vor allem Kreislauf-, Schlaf-, Beruhigungs- und Schmerzmittel.
Von 24 Patienten tranken 22 regelmäßig Bohnenkaffee,
7 Probanden 1 oder 2 Tassen
13 Patienten 3 bis 6 Tassen und
je ein Patient 12 bzw. 15 Tassen Bohnenkaffee täglich.

Während der Studie setzten die Probanden ihre Rauch- und Trinkgewohnheiten fort.

Die in Ruhelage gemessenen Blutdruckwerte der Probanden in Abhängigkeit zu ihrem Lebensalter zeigt Abb. 1

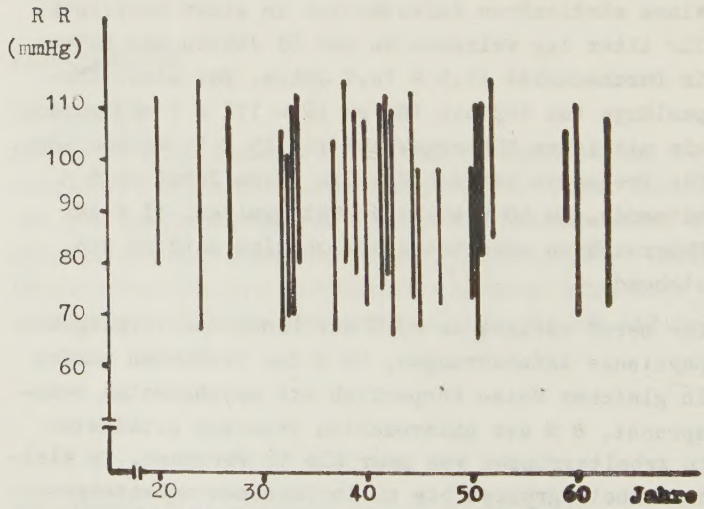

Abb. 1 Blutdruckwerte gemessen in Ruhelage, in Abhängigkeit zum Alter der Patienten

3.2 Methodik

3.2.1 Apparativer Aufbau

Die Messungen der Blutdruckwerte wurden an den Probanden mit dem automatischen Blutdruckmeßgerät DIASYST x) vorgenommen.
Das Gerät arbeitet nach den Methoden von Riva-Rocci in der Modifikation nach Korotkoff. Der Meßbereich beträgt 5o-16o mm Hg diastolisch und 5o-275 mm systolisch. Die Meßunsicherheit liegt in der Größenordnung von ± 5 mm Hg. Die Blutdruckwerte werden an zwei Manometern angezeigt und bis zur nächsten Messung gespeichert. Der Ablauf des Meßzyklus wird vom Gerät automatisch gesteuert. Die Werte wurden jeweils abgelesen und manuell aufgezeichnet.
Die Pulsfrequenz wurde palpatorisch festgestellt und ebenfalls protokolliert (9).

3.2.2 Medikation

Die Untersuchung wurde als Doppelblindversuch durchgeführt.
Die Patienten erhielten an drei verschiedenen Tagen in unregelmäßiger Reihenfolge
Placebo, 5o mg Adyston® oder 1oo mg Adyston® .
Für eventuelle Notfälle war ein Schlüssel der Medikation hinterlegt.

3.2.3 Versuchsablauf

Anamnese und Untersuchung erfolgten nach einem standardisierten Bogen, der im Anhang aufgeführt ist. Der Kreislaufregulationstest verband eine modifizierte Regulationsprüfung nach Schellong mit einem Kipptisch-Versuch.
Die Probanden legten sich auf einen Kipptisch.
Das Mikrofon zur Aufnahme der Korotkoff-Geräusche wurde mit der Oberarmmanschette über der arteria brachialis befestigt. Nach Optimierung der Ansprechempfindlichkeit begann der Meßzyklus.

---

x) Fa. Siemens AG, Erlangen

Nach einer Ruheperiode des in Kopftieflage um 15° geneigten Probanden von 5 Minuten Dauer wurden Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen. Es folgte in senkrechter Lage eine erneute Blutdruck- und Pulsfrequenzmessung. Weitere Blutdruck- und Pulsfrequenzmessungen schlossen sich nach 5 und 1o Minuten Stehen an.

Anschließend wurde der Patient mit dem Kipptisch wieder für 5 Minuten in 15° Kopftieflage gebracht und eine weitere Messung vorgenommen.
Die Untersuchung der Probanden erstreckte sich jeweils über einen Zeitraum von 5 Tagen. Ein Untersuchungstag wechselte sich mit einem untersuchungsfreien Tag ab.
Zum Ausschluß circadianer Blutdruckschwankungen als Störfaktor (1,22,17) erfolgten die Untersuchungen stets zur gleichen Tageszeit nach folgendem Schema:

	Uhrzeit
Leerversuch nüchtern	7.oo (L)
Einnahme des Medikaments unter Kontrolle des Untersuchenden	7.3o
Erste Untersuchung eine Stunde nach Einnahme des Medikaments	8.3o (1 h post med.)
Zweite Untersuchung vier Stunden nach Einnahme des Medikaments	11.3o (4 h post med.)
Dritte Untersuchung acht Stunden nach Einnahme des Medikaments	15.3o (8 h post med.)

3.2.4 Statistische Auswertung

Die Meßwerte wurden den drei Medikationsarten (Placebo, 5o mg Adyston®, 1oo mg Adyston®) nach Beendigung der gesamten Untersuchung zugeordnet und auf Lochkarten übertragen.
Berechnet wurden Mittelwerte und Standardabweichungen. Nach Prüfung der Meßwerte auf Gleichverteilung wurden die Mittelwerte mit dem t-Test nach Student auf signifikante Unterschiede (p o,o5 bzw. o,o1) untersucht (21,23).

4.o Ergebnisse

4.1 Subjektives Befinden

Das subjektive Befinden wurde im Hinblick auf eine hypotoniegebundene Symptomatik durch die in Tabelle 2 aufgeführten Fragen untersucht.

Tabelle 1:

Fragen zur Feststellung des subjektiven Befindens vor Untersuchungsbeginn mit Antworten (die Pos. "1" war der jeweiligen Probandenkennziffer reserviert).

Fragen	Antworten ja (n)	Antworten nein (n)
2. Haben Sie vermehrtes Schlafbedürfnis		
morgens	14	1o
abends	14	1o
3. Haben Sie häufig unruhige Träume	9	15
4. Haben Sie schweres, langsames Erwachen	1o	14
5. Schlafen Sie schwer ein	14	1o
6. Fühlen Sie sich geistig frisch	18	6
7. Fühlen Sie sich körperlich frisch	13	11
8. Können Sie sich längere Zeit konzentrieren	19	5
9. Haben Sie unter Belastung einen schnellen geistigen Leistungsabfall	15	9
1o. Haben Sie unter Belastung einen schnellen körperlichen Leistungsabfall	13	11
11. Erholen Sie sich schnell geistig	2o	4
12. Erholen Sie sich schnell körperlich	18	6
13. Ist Ihre körperliche Leistungsfähigkeit wetterabhängig	15	9
14. Ist Ihre geistige Leistungsfähigkeit wetterabhängig	13	11

Die Beeinträchtigung des subjektiven Befindens war bei den einzelnen Probanden vor Untersuchungsbeginn unterschiedlich stark ausgeprägt, wie aus Abb. 2 ersichtlich ist.

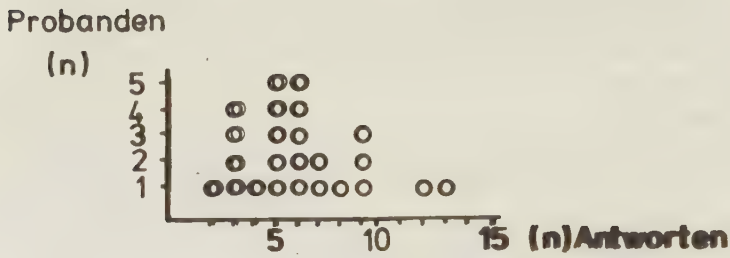

Abb. 2: Verteilung der Antworten, die Beschwerden vor der Untersuchung aufzeigen.

Bei jedem der Probanden waren subjektive Beschwerden vorhanden, die mit den Fragen aus Tabelle 1 erfaßt werden konnten. Die meisten Patienten klagten über 5 bis 6 Beschwerdezustände, doch spannte sich der Bogen der positiven Antworten einer Person von 2 bis 13 Symptome.

4.2 Tabelle 2: Subjektives Befinden nach den einzelnen Untersuchungen (die Pos. "1" war der jeweiligen Probandenkennziffer reserviert). Die aufgeführten Fragen wurden an jedem Versuchstag nach dem Leerversuch sowie 1, 4, und 8 Stunden nach Medikation beantwortet. Es ergaben sich somit pro Medikation 15 x 24 Antworten nach folgender Aufschlüsselung:

Patient ohne Beschwerden vor der Behandlung ohne Verschlechterung	00	Patient ohne Beschwerden, bei Behandlung Verschlechterung	0-
Patient mit Beschwerden vor Behandlung ohne Besserung	+0	Patient mit Beschwerden bei Beginn und Besserung bei Behandlung	++

Frage Nr.	Placebo				Adyston® 5o mg				Adyston® 1oo mg			
	00	0-	+0	++	00	0-	+0	++	00	0-	+0	++
2. Haben Sie Schmerzen in der Herzgegend	22			2	21			3	21		1	2
3. Haben Sie Schmerzen hinter dem Brustbein	23			1	24				23			1
4. Haben Sie Schmerzen i.d.linken Schulter-Arm-Region	22		1	1	23			1	24			
5. Neigen Sie bei schnellem Aufstehen zur Ohnmacht	18		6		12		8	4	14	1	6	3
6. Neigen Sie nach längerem Stehen zur Ohnmacht	22		1	1	22			2	21		1	2
7. Wird Ihnen häufig "schwarz vor Augen"	23		1		18		3	3	22			2
8. Haben Sie häufig "Augenflimmern"	21		2	1	19		2	3	2o		2	2
9. Haben Sie häufig Schwindelgefühl	14	1	7	2	11		9	4	11	1	7	5
1o. Haben Sie häufig Ohrensausen	22		1	1	23		1		22		1	1
11. Haben Sie Leeregefühl im Kopf	23			1	23		1		22			2
12. Haben Sie Druckgefühl im Kopf	19		5		17	1	3	3	17		3	4
13. Haben Sie Spannungsgefühl im Kopf	19		5		16	2	3	3	17		3	4
14. Haben Sie das Gefühl des Luftmangels	22		2		22		2		2o		3	1
15. Müssen Sie häufig tief einatmen	22		2		21		2	1	19		3	2
16. Müssen Sie häufig gähnen	19		4	1	19		2	3	16	1	2	5

Eine Verschlechterung ohne Beschwerden vor Versuchsbeginn trat unter Medikation von Placebo bei einer Befragung, unter 5o und 1oo mg Adyston® in jeweils 3 Fällen auf.

Die Gesamtzahl der unveränderten subjektiven Symptome betrug bei Placebo 37, bei 5o mg Adyston® 34 und bei 1oo mg Adyston® 32.

Die vor Behandlungsbeginn genannten subjektiven Beschwerden besserten sich im Laufe der Untersuchung nach Verabreichung von Placebo bei 11 Probanden, bei 5o mg Adyston® in 3o und bei 1oo mg Adyston® in 36 Fällen.

Die Zunahme subjektiver Beschwerden unter Gabe von Adyston® ist als gering anzusehen [3 (5o mg) bzw. 3 (1oo mg)]. Die Anzahl der gleichgebliebenen Beschwerden ist bei Placebogabe etwas höher als bei Adyston® (37 bzw. 32 Probanden).
Die Besserungsrate der subjektiven Symptomatik soweit sie mit den vorliegenden Fragen erfaßt wurde, ist unter Adyston® etwa 3 mal so hoch wie unter Placebo [11 bzw. 3o (5o mg) bzw. 36 (1oo mg)].

Das subjektive Befinden zu Beginn und am Ende eines Versuchstages des einzelnen Probanden in Abhängigkeit von der jeweiligen Medikation ergibt sich aus Tabelle 3.

Tabelle 3:

Subjektives Befinden jeweils zu Beginn und am Ende eines Versuchstages, aufgegliedert nach Proband, Frage und Medikation.
Frage 1: Haben Sie häufig Unlustgefühle?
2: Sind Sie häufig mißmutig?
3: Sind Sie häufig niedergeschlagen?
4: Fühlen Sie sich innerlich unruhig?
5: Haben Sie häufig das Gefühl des Versagens?
Jede Frage wurde nur mit "ja = 1" oder "nein = 2" beantwortet.

	Placebo					Adyston® 5o mg					Adyston® 1oo mg				
Frage Nr.:	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
vor, nach	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn	vn
Proband Nr.:															
1	22	22	22	22	22	12	22	22	12	22	22	22	22	22	22
2	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
3	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	12	12
4	22	22	22	21	22	12	12	12	12	22	22	22	22	22	22
5	12	12	12	12	12	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
6	22	22	12	12	12	22	22	22	22	22	11	22	11	11	11
7	12	12	12	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
8	22	22	22	22	22	12	22	12	12	12	22	22	22	22	22
9	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	12	22	12	12	22
1o	11	11	21	11	22	11	11	11	21	21	11	11	11	12	12
11	22	22	22	22	22	22	12	22	22	22	22	22	22	22	22
12	12	22	22	22	22	22	22	22	12	22	22	22	22	12	12
13	22	12	22	12	22	21	22	22	22	22	22	22	22	22	22
14	22	12	22	12	22	22	22	12	12	22	22	22	22	12	22
15	21	21	21	21	22	21	21	21	22	21	11	12	12	12	12
16	12	12	22	12	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
17	21	22	22	11	22	12	22	12	11	12	22	22	22	11	22
18	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	12	22	12	22
19	12	22	12	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
2o	22	22	22	22	22	12	22	12	22	22	22	22	22	22	22
21	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	12	22	22	12	22
22	22	22	22	12	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
23	22	22	22	22	22	12	22	12	12	22	22	22	22	21	22
24	21	22	22	22	22	12	22	12	12	22	22	22	22	22	22

Die fünf Fragen der Tabelle 3 wurden jeweils vor und nach einem Versuchstag gestellt. Sie zielten auf die subjektive Symptomatik, wie die Abhängigkeit der Beschwerden vom Tagesverlauf, von psychischen und physischen Belastungen (17,32). Die Änderungen der Antworten wurden in Tab. 3 aufgeschlüsselt nach Proband, Medikation und Frage festgehalten.
Nur ein Proband (Nr. 2) hatte keinerlei Beschwerden, die von den Fragen angesprochen wurden. Bei Medikation mit Placebo trat in drei Fällen bei vorhandenen Beschwerden keine Besserung ein. In acht Fällen verschlechterte sich das Befinden der Probanden. Eine Besserung bei vorhandenen Beschwerden war in 23 Fällen zu verzeichnen.

Bei der Medikation mit 5o mg Adyston® blieben vorhandene Beschwerden in acht Fällen erhalten, in sechs Fällen traten neue, bisher nicht geklagte Beschwerden auf.

Unter Behandlung mit 1oo mg Adyston® verschlechterte sich nur in einem Fall das subjektive Beschwerdebild. In fünf Fällen blieben die vorhandenen Beschwerden erhalten.
Bei 22 Befragungen besserten sich vorhandene Beschwerden nach der Behandlung.

Betrachtet man die einzelnen Versuchspersonen, so zeigen zwei ein extremes Antwortmuster. Bei Patient Nr. 1o zeigt sich bei der Medikation mit Placebo eine Verschlechterung und drei gleichbleibende Beschwerden, ebenso unter 5o mg Adyston®. Bei der Medikation mit 1oo mg Adyston® sind ebenfalls dreimal gleichbleibende Beschwerden zu zählen und zweimal eine Besserung. Die Antworten von Patient Nr. 15 unterscheiden sich auch sehr von denen der übrigen Probanden. Bei der Medikation mit Placebo und 5o mg Adyston® weisen seine Antworten jeweils viermal auf eine Verschlechterung, bei der Medikation mit 1oo mg Adyston® einmal auf gleichbleibende Beschwerden und viermal auf eine Besserung hin.
Mit Ausnahme der oben genannten Fälle zeigten sich bei den Antworten nur geringe Schwankungen pro Patient.

4.3 Blutdruck

4.3.1 Blutdruck, systolisch

Eine Stunde nach Medikation (Tab.4, Seite 14) zeichnen sich beim systolischen Blutdruck, auch bei der Gabe von Placebo, jeweils nach 5 und 1o Minuten Stehen signifikante Erhöhungen ($p < o,o1$) ab. Bei der Medikation mit 5o mg Adyston® ergibt sich gegenüber dem Leerwert eine signifikante Blutdruckerhöhung ($p < o,o1$) zweimal nach 5 Minuten Liegen. Der gleiche Unterschied ergibt sich bei Medikation mit 1oo mg Adyston® nach 5 Minuten Liegen und nach 1o Minuten Stehen.

Vier Stunden nach Einnahme (Tab.5, Seite 15) ist der systolische Blutdruck bei allen drei Medikationsarten nur nach 5 Minuten Liegen und sofort nach Aufstehen bei Gabe von 5o mg Adyston® signifikant erhöht ($p < o,o5$); weitere signifikante Änderungen lassen sich nicht feststellen.

Acht Stunden nach der Einnahme (Tab.6, Seite 16) ist bei der Medikation von Placebo nur nach 1o Minuten Stehen ein signifikanter Unterschied ($p < o,o5$) ersichtlich. Bei der Medikation mit 5o mg Adyston® besteht ein Unterschied auf dem 1 %-Niveau nach 5 Minuten Liegen, ebenfalls in der zweiten 5-minütigen Liegephase und 1o Minuten Stehen bei 1oo mg Adyston®. Ein Unterschied auf dem 5 %-Niveau läßt sich für das Verhalten des systolischen Blutdruckes sofort nach Aufstehen und 5 Minuten Liegen bei 5o mg Adyston® feststellen.

Tabelle 4

SYSTOLISCHER BLUTDRUCK 1 STD N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100mg Adyston®

			OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
			MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P	P	107.04	6.18	111.71	10.25	2.41		*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P	P	112.54	10.34	114.17	13.57	0.82		
NACH 5 MIN STEHEN	P	P	111.33	8.35	116.46	11.45	2.61	**	*
NACH 10 MIN STEHEN	P	P	110.13	8.89	115.92	13.07	2.69	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P	P	109.96	6.77	112.75	9.90	1.86		*
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P	M	106.54	5.85	112.38	9.10	3.37	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P	M	108.13	8.56	113.17	12.22	2.45		*
NACH 5 MIN STEHEN	P	M	113.25	18.49	113.88	12.27	0.13		
NACH 10 MIN STEHEN	P	M	113.17	18.94	113.92	11.27	0.16		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P	M	109.79	7.31	115.38	10.50	4.52	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M	M	106.58	5.59	111.46	9.68	2.52	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	M	M	109.92	11.37	113.46	11.82	1.80		*
NACH 5 MIN STEHEN	M	M	111.33	9.96	113.71	11.55	1.23		
NACH 10 MIN STEHEN	M	M	109.67	8.59	116.21	11.81	3.32	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M	M	109.38	7.07	112.75	10.96	1.79		*

Tabelle 5

SYSTOLISCHER BLUTDRUCK 4 STD N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston ®
MM = 100 mg Adyston ®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	107.04	6.18	108.88	10.22	0.87		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	112.54	10.34	111.58	9.44	0.62		
NACH 5 MIN STEHEN	P P	111.33	8.35	113.92	10.40	1.35		
NACH 10 MIN STEHEN	P P	110.13	8.89	113.29	11.59	1.45		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	109.96	6.77	110.63	9.25	0.39		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	106.54	5.85	110.50	9.72	1.99		*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	108.13	8.56	112.46	12.92	2.37		*
NACH 5 MIN STEHEN	P M	113.25	18.49	111.83	9.69	0.31		
NACH 10 MIN STEHEN	P M	113.17	18.94	109.00	10.43	0.91		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	109.79	7.31	110.96	8.85	0.61		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	106.58	5.59	108.63	8.55	1.23		
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	109.92	11.37	110.88	13.44	0.44		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	111.33	9.96	112.25	9.76	0.48		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	109.67	8.59	110.13	9.18	0.31		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	109.38	7.07	109.63	7.24	0.20		

Tabelle 6

SYSTOLISCHER BLUTDRUCK 8 STD N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston ®
MM = 100 mg Adyston ®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	107.04	6.13	110.54	10.17	1.71		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	112.54	10.34	113.08	14.91	0.23		
NACH 5 MIN STEHEN	P P	111.33	8.35	113.50	13.05	1.09		
NACH 10 MIN STEHEN	P P	110.13	8.89	113.71	9.63	1.95		*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	109.96	6.77	111.33	10.15	0.79		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	106.54	5.85	111.00	9.29	2.66	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	108.13	8.56	111.96	11.83	1.75		*
NACH 5 MIN STEHEN	P M	113.25	18.49	110.96	10.59	0.51		
NACH 10 MIN STEHEN	P M	113.17	18.94	111.46	11.33	0.38		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	109.70	7.31	113.38	8.19	1.96		*
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	106.58	5.59	111.04	7.95	2.76	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	109.92	11.37	110.46	11.60	0.24		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	111.33	9.96	114.00	10.48	1.39		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	109.67	8.59	113.92	10.53	2.57	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	109.38	7.07	113.75	8.99	3.42	**	*

4.3.2 Blutdruck, diastolisch

Beim diastolischen Blutdruckläßt sich ein Absinken eine Stunde nach Einnahme von Placebo (Tab.7, Seite 18) sofort nach Aufstehen und nach 1o Minuten Stehen statistisch sichern ($p < o,o1$).

Jeweils nach 5 Minuten Stehen lassen sich nach 4 und 8 Stunden unter Medikation von 5o mg Adyston® eine signifikante Druckerhöhung ($p < o,o5$) registrieren (Tab. 8 und 9; Seiten 19, 2o).

Tabelle 7

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK 1 STD N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100 mg Adyston®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	74.63	6.15	71.13	5.99	2.09		*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	84.33	7.63	80.33	8.95	2.56	**	*
NACH 5 MIN STEHEN	P P	87.25	7.61	84.46	7.83	1.63		
NACH 10 MIN STEHEN	P P	84.79	7.09	80.88	6.97	3.95	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	76.42	21.47	73.50	5.91	0.68		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	74.33	5.23	73.21	5.33	0.82		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	81.54	9.48	73.33	9.43	0.99		
NACH 5 MIN STEHEN	P M	81.13	6.17	82.54	7.49	0.74		
NACH 10 MIN STEHEN	P M	83.38	7.39	81.92	6.81	0.73		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	74.67	7.12	77.00	6.67	1.38		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	73.50	6.39	72.67	7.76	0.57		
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	81.88	7.97	80.63	6.42	0.65		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	84.23	10.08	82.46	8.43	0.83		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	83.21	9.68	81.38	8.65	0.82		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	75.92	7.30	73.92	6.49	1.15		

Tabelle 8

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK 4 STD N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100 mg Adyston®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	74.63	6.15	73.75	5.83	0.51		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	84.33	7.63	83.58	8.66	0.47		
NACH 5 MIN STEHEN	P P	87.25	7.61	89.04	7.80	1.03		
NACH 10 MIN STEHEN	P P	84.73	7.09	86.54	7.37	1.18		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	76.42	21.47	74.17	6.07	0.51		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	74.33	5.28	75.38	5.66	0.71		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	81.54	9.48	82.04	6.54	0.27		
NACH 5 MIN STEHEN	P M	81.13	6.17	88.75	19.68	1.74		*
NACH 10 MIN STEHEN	P M	83.38	7.39	90.71	21.86	1.67		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	74.67	7.12	75.58	5.01	0.66		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	73.50	6.39	74.08	6.86	0.39		
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	81.88	7.97	82.17	9.08	0.18		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	84.23	10.08	84.96	8.17	0.34		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	83.21	9.68	85.58	7.66	1.08		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	75.32	7.30	75.17	7.46	0.45		

Tabelle 9

DIASTOLISCHER BLUTDRUCK 8 STD N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100 mg Adyston®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	74.63	6.15	73.96	6.43	0.39		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	84.33	7.63	81.92	9.98	1.34		
NACH 5 MIN STEHEN	P P	87.25	7.61	85.79	7.76	0.82		
NACH 10 MIN STEHEN	P P	84.79	7.09	85.75	8.49	0.71		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	76.42	21.47	75.08	6.79	0.34		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	74.33	5.28	74.96	6.98	0.42		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	81.54	9.48	82.25	7.19	0.53		
NACH 5 MIN STEHEN	P M	81.13	6.17	83.63	7.01	1.74		*
NACH 10 MIN STEHEN	P M	83.38	7.39	84.38	7.52	0.59		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	74.67	7.12	75.67	5.46	0.61		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	73.50	6.39	76.17	6.96	1.61		
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	81.88	7.97	82.92	9.39	0.63		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	84.29	10.08	83.75	7.84	0.25		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	83.21	9.68	85.67	7.92	1.24		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	75.92	7.30	76.38	7.09	0.22		

4.4 Pulsfrequenz

Der Puls eine Stunde nach Medikation (Tab.1o, S.22) von Placebo, 5o mg Adyston® und 1oo mg Adyston® ist fast zu allen Meßzeiten gegenüber dem Leerwert signifikant ($p < o,o5$ bzw. $p < o,o1$) erhöht. Nur bei Medikation mit 5o mg Adyston® ist nach 1o Minuten Stehen eine Frequenzzunahme nicht zu sichern. Die signifikanten Frequenzsteigerungen ($p < o,o5$) nach 5 Minuten Liegen und sofort nach Aufstehen vier Stunden nach Placebo-Gabe (Tab.11, S.23) sind möglicherweise Hinweise auf tageszeitliche Schwankungen der Herzschlagfrequenz (1,2o). Acht Stunden nach Einnahme von Placebo (Tab.13, S.24) besteht zum Leerwert eine signifikante Frequenzsteigerung ($p < o,o1$) einmal nach 5 Minuten Liegen und sofort nach Aufstehen. Bei Medikation mit 5o mg Adyston® tritt eine signifikante Frequenzsteigerung nach 5 Minuten Liegen auf. Nach der zweiten Liegeperiode ergibt sich eine signifikante Pulssteigerung ($p < o,o5$). Bei Gabe von 1oo mg Adyston® ergeben sich acht Stunden nach Medikation gegenüber dem Leerwert keine Unterschiede im Verhalten der Pulsfrequenz.

Tabelle 1o

HERZSCHLAGFREQUENZ 1 STD.N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100 mg Adyston®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	65.33	8.08	75.17	10.06	6.34	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	82.88	11.64	95.67	14.96	5.83	**	*
NACH 5 MIN STEHEN	P P	81.17	11.94	91.25	15.28	4.57	**	*
NACH 10 MIN STEHEN	P P	81.42	14.33	94.08	14.84	5.59	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	65.75	9.33	72.42	10.60	3.52	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	65.67	9.03	73.17	12.57	4.35	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	84.00	11.33	89.92	15.64	1.95		*
NACH 5 MIN STEHEN	P M	81.67	11.00	88.33	15.36	2.86	**	*
NACH 10 MIN STEHEN	P M	82.04	10.44	84.17	11.76	0.81		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	64.50	8.45	71.25	10.02	4.52	**	*
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	66.33	9.23	72.75	10.13	3.27	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	86.08	13.95	91.83	14.98	2.60	**	*
NACH 5 MIN STEHEN	M M	84.08	13.71	88.75	13.58	2.03		*
NACH 10 MIN STEHEN	M M	83.58	15.37	87.92	13.30	1.92		*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	65.08	9.87	71.08	8.19	2.65	**	*

Tabelle 11

HERZSCHLAGFREQUENZ 4 STD.N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100 mg Adyston®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	65.33	8.08	67.92	9.18	2.41		*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	82.88	11.64	88.50	14.12	2.30		*
NACH 5 MIN STEHEN	P P	81.17	11.94	83.25	14.41	0.97		
NACH 10 MIN STEHEN	P P	81.42	14.33	83.58	13.19	0.96		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	65.75	9.33	65.67	11.15	0.05		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	65.67	9.03	67.58	8.90	1.23		
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	84.00	11.33	88.00	15.29	1.36		
NACH 5 MIN STEHEN	P M	81.67	11.00	84.25	15.61	0.88		
NACH 10 MIN STEHEN	P M	82.04	10.44	85.50	12.75	1.45		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	64.50	8.45	66.08	7.21	1.30		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	66.33	9.23	66.75	9.52	0.30		
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	86.08	13.95	86.42	11.62	0.13		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	84.08	13.71	83.00	10.63	0.51		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	83.58	15.37	83.42	13.05	0.09		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	65.08	9.87	63.08	10.20	1.26		

Tabelle 12

HERZSCHLAGFREQUENZ 8 STD.N.EINNAHME

Medikation: PP = Placebo
PM = 50 mg Adyston®
MM = 100 mg Adyston®

		OHNE KR 0151		MIT KR 0151			EINSEITIGER TEST	
		MITTEL	S	MITTEL	S	T-WERT	1%	5%
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P P	65.33	8.08	69.13	9.47	2.66	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P P	82.88	11.64	89.92	14.91	2.88	**	*
NACH 5 MIN STEHEN	P P	81.17	11.94	85.58	9.51	2.27		*
NACH 10 MIN STEHEN	P P	81.42	14.33	85.58	12.61	2.07		*
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P P	65.75	9.33	66.17	8.08	0.22		
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	P M	65.67	9.03	70.00	9.06	2.50	**	*
SOFORT N. AUFSTEHEN	P M	84.00	11.33	88.58	15.21	1.67		
NACH 5 MIN STEHEN	P M	81.67	11.00	83.92	12.09	0.93		
NACH 10 MIN STEHEN	P M	82.04	10.44	81.08	12.41	0.41		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	P M	64.50	8.45	68.33	11.91	2.15		*
NACH 5 MIN.LIEGEN (1)	M M	66.33	9.23	67.42	9.35	0.76		
SOFORT N. AUFSTEHEN	M M	86.08	13.95	89.58	13.97	1.42		
NACH 5 MIN STEHEN	M M	84.08	13.71	83.83	15.78	0.10		
NACH 10 MIN STEHEN	M M	83.58	15.37	85.00	14.81	0.63		
NACH 5 MIN.LIEGEN (2)	M M	65.08	9.87	66.38	9.80	0.56		

5.o Diskussion

5.1 Subjektives Befinden

Die Verträglichkeit von Adyston® war über die gesamte Versuchsdauer gut. Es ließen sich keine Nebenwirkungen, die auf das Medikament zurückgeführt werden könnten, beobachten. In keinem Fall mußte ein Versuch unterbrochen oder vorzeitig beendet werden. Die Mißempfindungen, die teilweise am Versuchsbeginn nicht vorhanden waren und während des Versuches auftraten, sind nicht gesichert auf das Medikament zurückzuführen, da sie auch unter Placebogaben auftraten.

Die Beeinflussung der subjektiven Symptomatik geschieht auch, bewußt oder unbewußt, durch Genußmittel. Die Probanden wurden über ihren Nikotin-, Alkohol- und Coffeinkonsum befragt.

Nikotin führt in höherer Dosierung zu einer Blutdrucksenkung und wirkt durch Dauerpolarisation der postsynaptischen Membranen auf die orthostatischen Regulationsmechanismen ein (2o,32).

Der Alkoholkonsum führt zu einer Sedierung, die nur bei psychovegetativen Störungen erwünscht ist (2o,32). Alkohol- und Tabakkonsum wirken somit nicht als unbeabsichtigte Medikation im Sinne der Besserung, sondern sie dürften wesentlich in den Gewohnheiten und im Verhalten unserer Gesellschaft begründet sein. Rauchgewohnheiten können durchaus ein Faktor für eventuelle hypotone orthostatische Beschwerden sein (2o).

Der Genuß von Coffein als Stimulans in Form von Kaffee oder Tee erscheint als eine auf die vorhandenen Beschwerden abgestimmte Selbstmedikation (2o).

Eine Steigerung der Ruheherzschlagfrequenz und des systolischen Ruheblutdruckwertes durch Verabreichung von Bohnenkaffee wird in einer neueren Untersuchung von BARTH registriert (2).

HUEP und GERSTMEYER (16) stellen zur Therapie der orthostatischen Hypotonie fest, daß zentralerregende Mittel zwar fast immer kontraindiziert sind, kleine Coffeindosen in Form von Genußmitteln aber eine Ausnahme darstellen.
Der Genußmittelkonsum ist in jedem Fall von hypotonen Regulationsstörungen zu prüfen.

Schwierig erfaßbar ist die psychische Komponente, die jedoch nicht unberücksichtigt bleiben darf. HEINRICH (15) weist z.B. auf den psychischen Einfluß bei einzelnen Patienten hin, der sich in der Regel einer Therapie entzieht.

In der vorliegenden Studie zeigt es sich, daß die Besserungsrate der subjektiven Symptomatik unter Gabe von Adyston® deutlich höher ist als unter Placebo.

BRAASCH u.a. (4) führten ebenfalls einen Doppelbildversuch zur Therapie orthostatischer Regulationsstörungen durch, bei dem sie die subjektive Symptomatik in einem Fragenkatalog festhalten, der unserer Befragung entspricht. Dabei werden auch deutlich häufiger Besserungen der subjektiven Beschwerden nach Medikation mit den untersuchten Wirkstoffen gegenüber Placebo festgestellt.

5.2 Blutdruck und Herzschlagfrequenz

5.2.1 Blutdruckwerte und Herzschlagfrequenz unter der Medikation von Placebo

Die systolischen Blutdruckwerte sind nach Medikation mit Placebo zu allen Meßzeiten im Vergleich zum Leerwert bis auf den Wert "sofort nach Aufstehen" signifikant erhöht.

Der diastolische Blutdruck sinkt 1 Stunde nach dem Leerversuch unter Placebo um etwa 5 mm Hg ab und verläuft parallel zu den Werten des Leerversuchs. Unterschiede lassen sich bei den Werten "5 Minuten Liegen", "Aufstehen" und "nach 1o Minuten Stehen" sichern. Vier und acht Stunden nach Medikation zeigen die diastolischen Blutdruckwerte wieder zunehmende Tendenz. Während des Stehens liegen sie jeweils über dem entsprechenden Leerwert. Die systolisch-diastolischen Blutdruckamplitude ist am größten bei den Meßwerten eine Stunde nach Einnahme von Placebo.

Die Herzschlagfrequenz ist nach Medikation mit Placebo zu allen Meßzeiten gegenüber dem Leerwert erhöht. Die größte Zunahme der Pulsfrequenz ist eine Stunde nach Medikation mit Placebo zu verzeichnen. Hier sind alle Frequenzsteigerungen signifikant zum Leerwert, ebenso 8 Stunden nach Einnahme bis auf den Wert "nach 5 Minuten Liegen".

Der Effekt von Placebo zeigt sich in einer statistisch zu sichernden Zunahme des systolischen Blutdruckes und der Herzschlagfrequenz.
Der diastolische Blutdruck wird eine Stunde nach Medikamenteneinnahme gesenkt gemessen, um sich dann den Ausgangswerten wieder anzunähern; dieses Blutdruckverhalten ist jedoch zufällig.

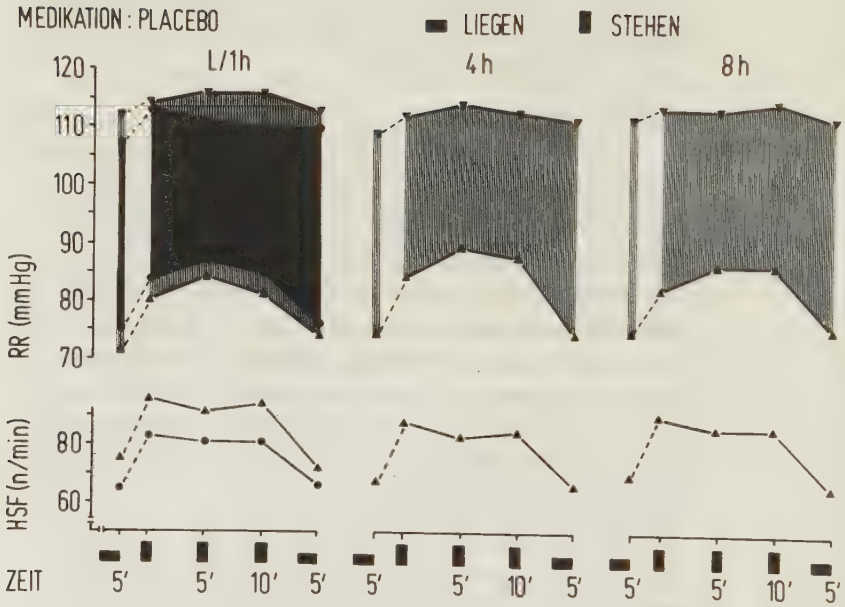

Abb. 3 Blutdruckwerte und Herzschlagfrequenz unter Medikation von Placebo

L = Leerversuch (○)
1^h = 1 Stunde nach Medikation (△)
4^h = 4 Stunden nach Medikation (△)
8^h = 8 Stunden nach Medikation (△)

5.2.2 Blutdruckwerte und Herzschlagfrequenz unter Medikation von 5o mg Adyston®

Die systolischen Blutdruckwerte während des Liegens sind eine Stunde nach Medikation mit Adyston® gegenüber dem Leerversuch signifikant erhöht. Die Werte während des Stehens liegen aber nur unerheblich über dem Niveau des Leerversuchs. Bei den Versuchen vier und acht Stunden nach Medikation sinken diese Werte sogar unter das Niveau der Leerwerte. Die Werte der Liegephasen und die Meßwerte unmittelbar nach dem Meßpunkt "Aufstehen" sind gegenüber dem Leerversuch erhöht. Die Kurve der diastolischen Blutdrucke zeigt im Leerversuch ein starkes Absinken nach fünfminütiger Liegedauer. Der Meßwert im Leerversuch nach 1o Minuten Stehen liegt über dem entsprechenden Wert bei Medikation unter 5o mg Adyston®. Dieses Absinken der Meßkurve ist vier und acht Stunden nach Medikation nicht mehr zu sehen. Die beiden Kurven zeigen eine wesentliche Erhöhung des diastolischen Blutdruckes in den Stehphasen, statistisch sicherbar jeweils nach 5 Minuten Stehen; auf diese Weise wird die Blutdruckamplitude erheblich eingeengt. Die Herzschlagfrequenz ist in den meisten Meßpunkten gegenüber den Werten im Leerversuch geringgradig erhöht.

Signifikant erhöht sind alle Werte bis auf "1o Minuten Stehen" eine Stunde nach der Medikation. 8 Stunden nach Einnahme kann nur noch während der beiden Liegephasen eine Differenz gesichert werden.
Eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes läßt sich unter Medikation von 5o mg Adyston® erkennen. Die Herzschlagfrequenz ist vor allem eine Stunde nach Medikation gesteigert.

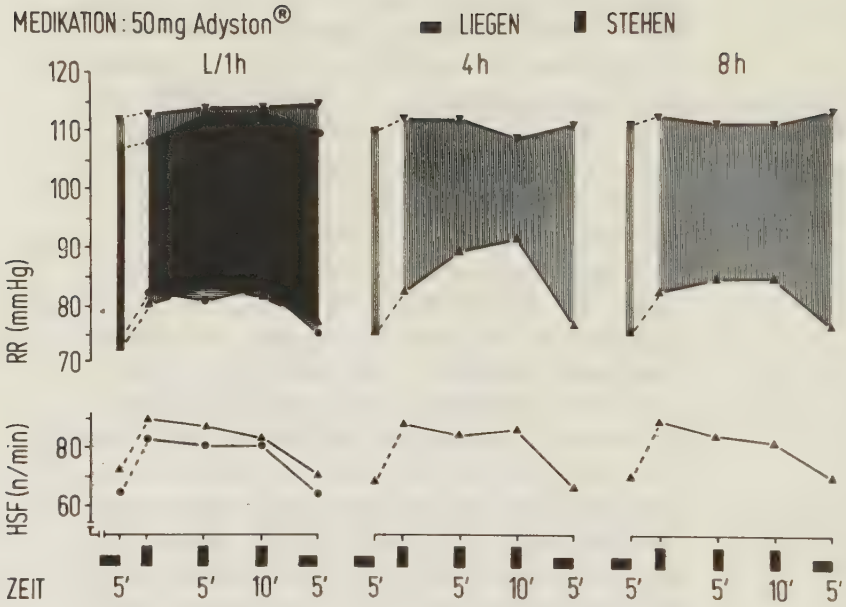

Abb. 4 Blutdruckwerte und Herzschlagfrequenz unter Medikation von 5o mg Adyston®

L = Leerversuch (○)
1^h = 1 Stunde nach Medikation (△)
4^h = 4 Stunden nach Medikation (△)
8^h = 8 Stunden nach Medikation (△)

5.2.3 Blutdruckwerte und Herzschlagfrequenz unter Medikation von 1oo mg Adyston®

Der systolische Blutdruck nach Medikation unter 1oo mg Adyston® ist bei allen Versuchszeiten höher als im Leerversuch.

Der diastolische Blutdruck ist eine Stunde nach Medikation leicht abgesunken und verläuft parallel zur Kurve des Leerwertes. Die Meßwerte für den diastolischen Blutdruck vier und acht Stunden nach Medikation sind leicht erhöht. Die Amplitude zwischen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten ist eine Stunde nach Medikation deutlich am größten. Signifikante Unterschiede zeigen sich nicht.

Eine Stunde nach Medikation ist die Pulsfrequenz zu allen Meßzeiten gegenüber dem Leerversuch signifikant erhöht. Vier Stunden nach Medikation sinkt sie fast auf das Niveau des Leerversuchs um acht Stunden nach Medikation wieder leicht anzusteigen.

Unter Medikation von 1oo mg Adyston® erhöht sich der systolische Blutdruck. Der diastolische Blutdruck bleibt auf dem Niveau des Leerversuchs. Die Pulsfrequenz erhöht sich um sich um den Leerwert einzupendeln.

Signifikante Steigerungen des systolischen Blutdruckes und der Pulsfrequenz treten eine Stunde sowohl nach Placebo wie Adystonmedikation auf. Der medikamentöse Einfluß ist hier nicht sicherbar.

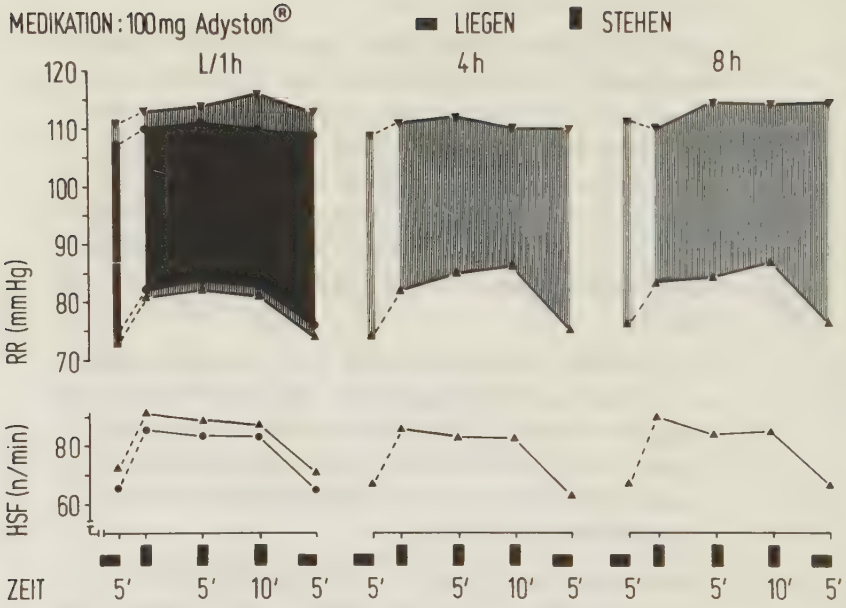

Abb. 5 Blutdruckwerte und Herzschlagfrequenz unter Medikation von 1oo mg Adyston®

L = Leerversuch (○)
1^h = 1 Stunde nach Medikation (△)
4^h = 4 Stunden nach Medikation (△)
8^h = 8 Stunden nach Medikation (△)

Die über den Tagesverlauf verstreuten signifikanten Veränderungen unter Placebo und unter Adyston® können durch circadiane Puls- und Blutdruckschwankungen zustande kommen.
Auch WITZLEB (32) weist auf die von ASCHOFF (1) und RICHARDSON (22) beschriebene tagesrhythmischen Schwankungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz hin. Maxima von Blutdruck und Puls werden während der zweiten Tageshälfte beobachtet, Minimalwerte lassen sich während der Schlafperiode registrieren. Somit sind Steigerungen von Puls und Blutdruck, sowohl unter Placebo wie auch unter Adyston®, da sich die Meßreihen von 7.oo Uhr bis 15.3o Uhr erstreckten, stets unter dem Einfluß der circadianen Rhythmik zu gewichten.
Eine Übersteuerung des Regelmechanismus für den Blutdruck ist von Adyston® nicht zu erwarten, da es die Funktion des Parasymathikus nicht beeinflußt (3o).

SCHENK (24) findet nach Verabreichung von 5o mg und 1oo mg / die Adyston® keine Fehlregulation im Sinne hypertoner Blutdruckwerte. Die Verabreichung von Adyston® bleibt bei Normotonikern ohne Wirkung auf den systolischen Blutdruck.

Der diastolische Blutdruck zeigte Änderungen unter Medikation gegenüber dem Leerwert nur an einzelnen Meßpunkten. Signifikante Änderungen im Sinne eines Absinkens des diastolischen Blutdruckes traten beim Versuch nur nach Medikation mit Placebo auf. Zweimal erhöhte sich der diastolische Blutdruck signifikant zum Leerversuch bei Medikation mit 5o mg Adyston® vier Stunden und acht Stunden nach Einnahme des Medikaments, und zwar jeweils nach 5 Minuten Stehen.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen stellte STATKOV (27) bei der i.v.-Anwendung von Adyston® einen dosisabhängigen systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg fest. Dieses Ergebnis steht nicht

im Wi derspruch zur vorliegenden Untersuchung, wenn man die verschiedenen Darreichungsformen berücksichtigt. HABERMANN und KRAMER (11,17) vertreten die Auffassung, daß vielverwendete Sympathomimetica nur parenteral wirksam sind, weil sie bei der Passage durch Darmwand und Leber fast völlig metabolisiert werden. HABERMANN und Mitarbeiter (11) verweisen in diesem Zusammenhang auf Novodral®.

GERSTMEYER (7) fand, daß sich eine Wirkung von peroral gegebenem Novodral® = (Norfenefrin- HCl) auf Puls und Blutdruck im Schellong-Test gegenüber einem Leerversuch nicht nachweisen läßt. Er wies aber auch darauf hin, daß bei parenteraler Applikation Therapieerfolge erzielt wurden. GERSTMEYER (7) zieht den Schluß, daß Novodral® x) vornehmlich durch die Monoaminooxidase im Magen-Darmkanal abgebaut wird; und zwar noch vor oder während der Passage der Leber so schnell, daß selbst bei größten Dosen kein Effekt auf Pulsfrequenz und Blutdruck nachweisbar ist.

Die Dosis-Wirkung-Beziehung peroraler Applikation von Noradrenalinabkömmlingen, wie Novodral® x), Ordinal® x) und Tonovit® x) beschrieb BÖHM (3). Er gibt zu bedenken, daß bereits während der intestinalen Resorption eine teilweise Inaktivierung durch Monoaminooxidasen erfolgen kann. Ein weiterer Teil der Substanz wird dann während der Leberpassage abgebaut, sodaß nur bei Verabreichung von Dosen über 45 mg / die eine ausreichende Menge biologisch aktiver Substanz eine Kreislaufwirkung zu entfalten vermag.

---

x) Novodral® = (Norfenefrin- HCl)
Ordinal® (Octodrin - (+) campfer - 1o- sulfonat, Norfenefrin- HCl)
Tonovit® (Norfenefrin- HCl, Vit. A, B_1, Vit. B_2 Vit. C, Nicotinamid)
Akrinor® (Cafedrin- HCl, Theodrenalin- HCl)
Effortil® (Etilefrin- HCl)

SCHUHMANN (25) findet bei der Untersuchung der 'Wirksamkeit einiger Kreislaufmittel bei oraler Applikation', daß mit oralen Gaben von Akrinor®x), Effortil®x) und Novodral®x) in der herkömmlichen Dosierung, sowie Veratrum album in der Dosierung von 2o Tropfen D Ø = D 1, erreichte Blutdrucksteigerung, Schlagvolumenerhöhung und Amplitudenverbreiterung bei orthostatischer Belastung nicht aufrecht erhalten werden. Nur bei stärkerer Dosierung von Effortil® blieb die Zunahme der oben genannten Parameter bestehen (25).

SCHUHMANN (25) führt Orthostase-Versuche mit Hilfe eines Kipptisches durch. Dabei wurde aber nur ein Versuchsablauf aufgezeichnet. Die Wirkungsweise über einen längeren Zeitraum, wie bei der vorliegenden Studie - über 8 Stunden - fehlt, so daß keine Schlüsse über Wirkungsdauer und tageszeitliche Einflüsse gezogen werden können.

Die Reduktion der subjektiven Beschwerdezustände steht daher nicht in Einklang mit den objektiv erhöhten Meßwerten.

STIEBAHL (28) zieht eine ähnliche Bilanz: nicht so sehr eine vorsichtige Anhebung des Ruheblutdruckes, sondern eine Verminderung der subjektiven Beschwerden des hypotonen Beschwerdekomplexes hat therapeutisch den Vorrang.

---

x) Akrinor® (Cafedrin- HCl, Theodrenalin- HCl)
Effortil® (Etilefrin- HCl)
Novodral® (Norfenefrin- HCl)

6.o Zusammenfassung

Der Einfluß von Placebo und Adyston® in den Dosierungen von 5o und 1oo mg auf subjektives Befinden, Blutdruck und Herzschlag wurde bei 24 Probanden im Doppelblindversuch untersucht.

Das subjektive Befinden der Patienten besserte sich nach Gabe von Adyston® dreimal häufiger, als nach Placebomedikation. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Der systolische Blutdruck zeigte nach Medikation signifikante Erhöhungen, sowohl bei Placebogabe, als auch bei Gabe von 5o mg und 1oo mg Adyston®. Vier Stunden nach Medikation zeigte sich nach 5 Minuten Liegen und sofort nach Aufstehen bei 5o mg Adyston® eine signifikante Steigerung. Acht Stunden nach Medikation sind signifikante Steigerungen nur bei Medikation von Adyston® zu verfolgen. Nur nach 1o Minuten Stehen ist eine signifikante Steigerung unter Medikation von Placebo zu finden.

Der diastolische Blutdruck war eine Stunde nach Gabe von Placebo nach dem Liegen, Aufstehen und nach 1o Minuten Stehen signifikant erniedrigt. Unter 5o mg Adyston® erhöhte er sich 4 Stunden und 8 Stunden nach Medikation jeweils nach 5 Minuten Stehen signifikant.
Die übrigen Werte hielten sich auf dem Niveau der Leerwerte.

Signifikante Veränderungen der Blutdruckamplituden waren weder unter Gabe von Placebo noch nach Medikation mit Adyston® zu beobachten.

Die Pulsfrewuenz war eine Stunde nach Medikation sowohl von Placebo wie Adyston® in allen Meßwerten

signifikant erhöht; außer nach 1o Minuten Stehen. Vier Stunden nach Medikation zeichneten sich nur nach Placebo zwei signifikante Erhöhungen nach "5 Minuten Liegen" und "sofort nach Aufstehen" ab.

Acht Stunden nach Medikation sind alle Placebowerte signifikant erhöht, bis auf die Ruhephase; ebenfalls signifikant gesteigert haben sich die beiden Werte nach "5 Minuten Liegen" unter 5o mg Adyston®.

7.o Literaturverzeichnis

(1) ASCHOFF, J. (Ed.): Circadian clocks, North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1965)

(2) BARTH, A.: Ergonometrische Untersuchungen zur Frage der körperlichen Leistungssteigerung durch Bohnenkaffee, Inaug. Diss., Freie Universität Berlin (1978)

(3) BÖHM, C.: Hypotonie und orthostatisches Syndrom, Internist 14 (1973) 511-52o

(4) BRAASCH, W., BUCHHOLD, J. und KÖHLER, C.: Zur Therapie orthostatischer Regulationsstörungen, Dtsch, med. Wschr. 4o (1971) 1557-1562

(5) DONAT, K.: Zur Diagnose und Beurteilung des hypotonen Symptomenkomplexes, Internist 14 (1973) 491-493

(6) EIFF, A.W. von,: Die Bedeutung des Untersuchers und der Technik des Blindversuchs im kurz dauernden pharmakologischen Experiment am Menschen, Klin. Wschr. 2o (1971) 1133-1138

(7) GERSMEYER, E.F., ALBRECHT, H.: Untersuchungen zur Wirksamkeit von Novodral®, Med. Welt, 13 (1966) 657-663

(8) GERSMEYER, E.F.: Langzeittherapie der hypotonen Regulationsstörungen, Dtsch. med. Journal 16 (1966) 466-473

(9) GILLMANN, H.: Untersuchung und Beurteilung des Herzens, Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. von Gross, R. und Schölmerich, P., 5. Aufl. Stuttgart (1977) 2o7-239

(1o) GROBECKER, H.: Chronische Hypotonie, Kreislaufregulationsstörungen; Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie, hrsg. von Fülgraff G. und Paln, D., 2. Aufl. Stuttgart (1977) 1o8-1o9

(11) HABERMANN, E. und LÖFFLER, H.: Spezielle Pharmakologie, Berlin (1975) 184

(12) HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, 4. Aufl. Leipzig (1973) 927

(13) HEGGLIN, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 1o. Aufl. Stuttgart (1966)

(14) HEIDE, M.: Der hypotone Symptomenkomplex, Med. Klinik 63 (1968) 1432-1435

(15) HEINRICH, H.J.: Zur Behandlung hypotoner Kreislaufregulationsstörungen, Zeitschr. Allgemeinmed./Der Landarzt 26 (1971) 1342-1344

(16) HUEP, W.W. und GERSMEYER, E.F.: Hypotone Regulationsstörungen des Kreislaufs, Med. Klinik 44 (1969) 2oo9-2o14

(17) KRAMER, H.J.: Hypotone Kreislaufregulation und Orthostasesyndrom, Ther. Gegenw. 117 (1978) 51-64

(18) KRAMER, H.J.: Pharmakotherapie der hypotonen Regulationsstörung Dtsch. med. Wschr. 1o3 (1978) 1899-19o1

(19) LOSSE, H.: Hypertonie-Hypotonie Schock, Lehrbuch der Inneren Medizin, Hersg. Gross, R. und Schölmerich, B., 5. Aufl., Stuttgart (1977) 359-391

(2o) MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen, 2. Aufl., Stuttgart (1973)

(21) OPEL, U. und RÜGER, B.: Biomathematik, medizinische Statistik und Dokumentation, München (1975) 131

(22) RICHARDSON, D.W., u.a.: Variation in Arterial Pressure troughout the Day and Night, Clin. Sci. (1964) 445

(23) SACHS, L.: Angewandte Statistik, 4. Aufl. Berlin (1974)

(24) SCHENK, E.-G.: Kontrollierte Erstanwendungen von Adyston R an Normotonikern (1973), Registrierungsdokumentation aus Druckschrift Adyston R, Krewel Werke (1978)

(25) SCHUHMANN, R. u.a.: Wirksamkeit einiger "Kreislaufmittel" bei oraler Applikation, Med. Klin, 31 (197o) 1399 -14o5

(26) SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie, Stuttgart (197o)

(27) STATKOV, P.R.: Zur blutdrucksteigernden Wirkung von Adyston® und Etilefrin®, Fortschr. d. Med. 19 (1978) 1o46-1o48

(28) STIEBAHL, U.: Behandlung von Hypotonikern während balneo-physikalischer Maßnahmen, Med. Welt 37 (1973) 1414-1415

(29) VIEFHUES, R.E.: Ein Antihypothonikum in der Prüfung, Der prakt. Arzt, 6 (1978)

(3o) WESTERMANN, K.W.: Pathophysiologische Grundlagen der Hypotonie, Internist 14 (1973) 483-49o

(31) WETTERER, E.: Bau und Funktionen des Gefäßsystem, kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, Hrsg. Keidel, W.D., 2. Aufl. Stuttgart (197o) 1oo-139

(32) WITZLEB, E.: Hypotone und orthostatische Regulationsstörungen, Scripta medica merck, Bd. 9, Darmstadt (1974)

8.o Anhang

8.1 Fragebogen

1. Probanden-Nr. ☐☐
2. Kartenart ☐
3. Untersuchungsjahr ☐
4. Art der Medikation .....
5. Prüfmuster-Nr. .....
6. Name .....
7. Vorname .....
8. Krankenblatt Nr. .....
9. männlich (1); weiblich (0) ☐
10. Geburtsjahr ☐☐
11. Geburtsmonat ☐☐
12. Geburtstag ☐☐
13. Länge ☐☐☐
14. Gewicht ☐☐
15. Beruf .....
16. Tätigkeit: ☐
    sitzend (1); stehend (2); wechselnd (3)
17. Berufliche Belastung: ☐
    physisch (1); psychisch (2); gemischt (3)
18. Arbeitsgruppe: ☐
    allein (1); klein 1o (2); groß 2o (3)
19. D I A G N O S E N .....
    .....
    .....
    .....

1. Versuchstag .....
2. Versuchstag .....
3. Versuchstag .....

1. Probanden-Nr. ☐☐

VOR DER UNTERSUCHUNG ZU FRAGEN

Jede Frage ist nur mit "ja" oder "nein" zu beantworten
Ja = 1; nein = 2

2. Haben Sie vermehrtes Schlafbedürfnis:
   abends ☐
   morgens ☐
3. Haben Sie häufig unruhige Träume ☐
4. Haben Sie schweres, langsames Erwachen ☐
5. Schlafen Sie schwer ein ☐
6. Fühlen Sie sich geistig frisch ☐
7. Fühlen Sie sich körperlich frisch ☐
8. Können Sie sich über längere Zeit konzentrieren ☐
9. Haben Sie unter Belastung einen schnellen geistigen Leistungsabfall ☐
10. Haben Sie unter Belastung einen schnellen körperlichen Leistungsabfall ☐
11. Erholen Sie sich schnell geistig ☐
12. Erholen Sie sich schnell körperlich ☐
13. Ist Ihre körperliche Leistungsfähigkeit wetterabhängig ☐
14. Ist Ihre geistige Leistungsfähigkeit wetterabhängig ☐

1. Probanden-Nr. ☐☐

2. Wieviel Zigaretten 0 ≙ [0]; 1-1o [1]; 11-2o [2]; >2o ☐
   Zigarren (in absoluten Zahlen z.B. 5) ☐
   Pfeifen (in absoluten Zahlen z.B. 4) ☐
   rauchen Sie täglich
   z.B. 5 Zigaretten, 2 Zigarren, 1 Pfeife ☐☐☐

	Menge	seit	
3. Wieviel Bier (1/Tag)			Jahren
Wein (1/Tag)			
Schnäpse (Gl./Tag)			

	Menge	seit	
4. Wieviel Tassen Kaffee trinken Sie pro Tag			Jahren

5. Nehmen Sie regelmäßig

Aufputschmittel	welche	wieviel
Schlafmittel	welche	wieviel
Kreislaufmittel	welche	wieviel
Abführmittel	welche	wieviel

1. Probanden-Nr. ☐☐

VOR UND NACH VERSUCHSENDE ZU FRAGEN

Jede Frage ist nur mit "ja" oder "nein" zu beantworten

Ja = 1 ; nein = 2

2. Haben Sie häufig Unlustgefühle ☐ ☐
3. Sind Sie häufig mißmutig ☐ ☐
4. Sind Sie häufig niedergeschlagen ☐ ☐
5. Fühlen Sie sich innerlich unruhig ☐ ☐
6. Haben Sie häufig das Gefühl des Versagens ☐ ☐

1. Probanden-Nr.

Jede Frage ist nur mit "ja" oder "nein" zu beantworten

ja = 1; nein = 2

Die Fragen sind an jedem Versuchstag nach dem Leerversuch sowie 1, 4 und 8 Stunden nach Medikation zu beantworten

Versuchstag	1				2				3			
	n.LV	1 hpm	4 hpm	8 hpm	n. LV	1 hpm	4 hpm	8 hpm	n. LV	1 hpm	4 hpm	8 hpm
2. Haben Sie Schmerzen in der Herzgegend												
3. Haben Sie Schmerzen hinter dem Brustbein												
4. Haben Sie Schmerzen i.d. linken Schulter-Arm-Region												
5. Neigen Sie bei schnellem Aufstehen zu Ohnmacht												
6. Neigen Sie nach längerem Stehen zu Ohnmacht												
7. Wird Ihnen häufig "schwarz vor Augen"												
8. Haben Sie häufig "Augenflimmern"												
9. Haben Sie häufig Schwindelgefühl												
1o. Haben Sie häufig Ohrensausen												
11. Haben Sie Leeregefühl im Kopf												
12. Haben Sie Druckgefühl im Kopf												
13. Haben Sie Spannungsgefühl im Kopf												
14. Haben Sie das Gefühl des Luftmangels												
15. Müssen Sie häufig tief einatmen												
16. Müssen Sie häufig gähnen												

		nach 5' Liegen									sof. n. Aufstehen									nach 5' Stehen									nach 1o' Stehen									nach 5' Liegen								
		RR						HSF			RR						HSF			RR						HSF			RR						HSF			RR						HSF		
		s			d						s			d						s			d						s			d						s			d					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
	LV																																														
	1 hpm																																														
1. Tag	4 hpm																																														
MED NR	8 hpm																																														
	LV																																														
2. Tag	1 hpm																																														
MED NR	4 hpm																																														
	8 hpm																																														
	LV																																														
	1 hpm																																														
3. Tag	4 hpm																																														
MED NR	8 hpm																																														

BESONDERHEITEN

9.o Lebenslauf

Ich wurde am 17. Januar 195o als zweites Kind des Zahnarztes Otto Habermann und seiner Frau Anna, geb. Glassl, in Kainach, jetzt Wonsees, Kreis Kulmbach geboren.

Nach vier Grundschuljahren in Kirchehrenbach, Landkreis Forchheim, trat ich 196o in das humanistische Kaiser-Heinrich-Gymnasium in Bamberg ein, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 197o begann ich das Zahnmedizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und legte hier im Juli 1975 die zahnärztliche Prüfung ab.

Nach erfolgter Bestallung arbeitete ich von Oktober bis Dezember 1975 als Assistenzzahnarzt bei Dr. Kultscher in Altenkunstadt.
Von Januar bis November 1976 war ich, als Leiter der Zahnstation in Mellrichstadt, Stabsarzt bei der Bundeswehr. Seit Dezember 1976 arbeite ich in der väterlichen Praxis in Ebermannstadt.

Ebermannstadt, den 1. Oktober 1979

Gerhard Habermann

Gerhard Habermann